

József Attila Tudományegyetem, Szeged

Szekvenciális hisztogram analízis alkalmazása az epileptikus egysejt működés modellezésében

Pongrácz Ferenc és Szenté Magdolna

A hagyományos mikroelektródás elektrofiziológiai kutatások során alapvető problémaként jelentkezik az ionmozgásokat leíró membránfiziológiai eredmények és a neuronális spike sorozatok statisztikai eloszlásai közti kapcsolat hiánya (2). Ez a problémakör különös jelentőséggel bír az epilepszia kutatásban, ahol közismert, hogy jól definiált ionkonduktanciáknak /így K^+ , Ca^{++} és Na^+ / alapvető szerepük lehet a görcs-aktivitás fenntartásában (6). Így a modellező szemszögéből egyre inkább elfogadható az az elképzelés, hogy a konvulzív emlős kérgi egység-aktivitást - a hálózati abnormalitásokat figyelmen kívül hagyva - a membrán egy alkalmas elektromos modelljével próbálja leírni.

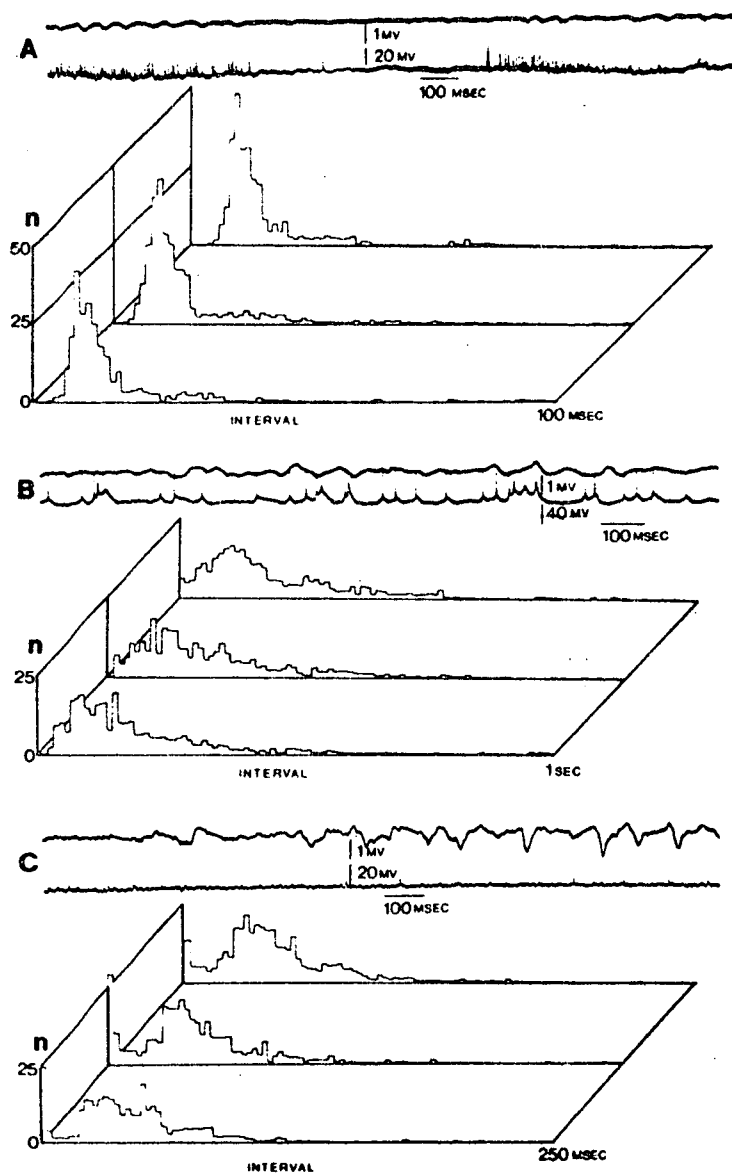
Adatelőkészítés, modell és eredmények

Az altatott macskákon 3-Aminopyridinnel kiváltott kérgi görcsaktivitás során elvezetett egységpulzus sorozatokat első lépésként egy mikroszámítógépes rendszer dolgozta fel, amely számolta az egymás utáni spike populációk intervallum hisztogramjait (3),(4). Az adatelőkészítés paraméterei és az alkalmazni kívánt matematikai modell között lényeges összefüggések vannak; a hisztogrammokhoz történő folytonos görbeillesztés során a spike-

-szám, a szórás és az illesztő függvény alakja megszabja a hisztogram lépésközét, valamint a becslés várható legkisebb hibáját (5). A nagyszámu mérési adat előkészítése során kapott hisztogrammok 3 nagy csoportba oszthatók /1. ábra/:

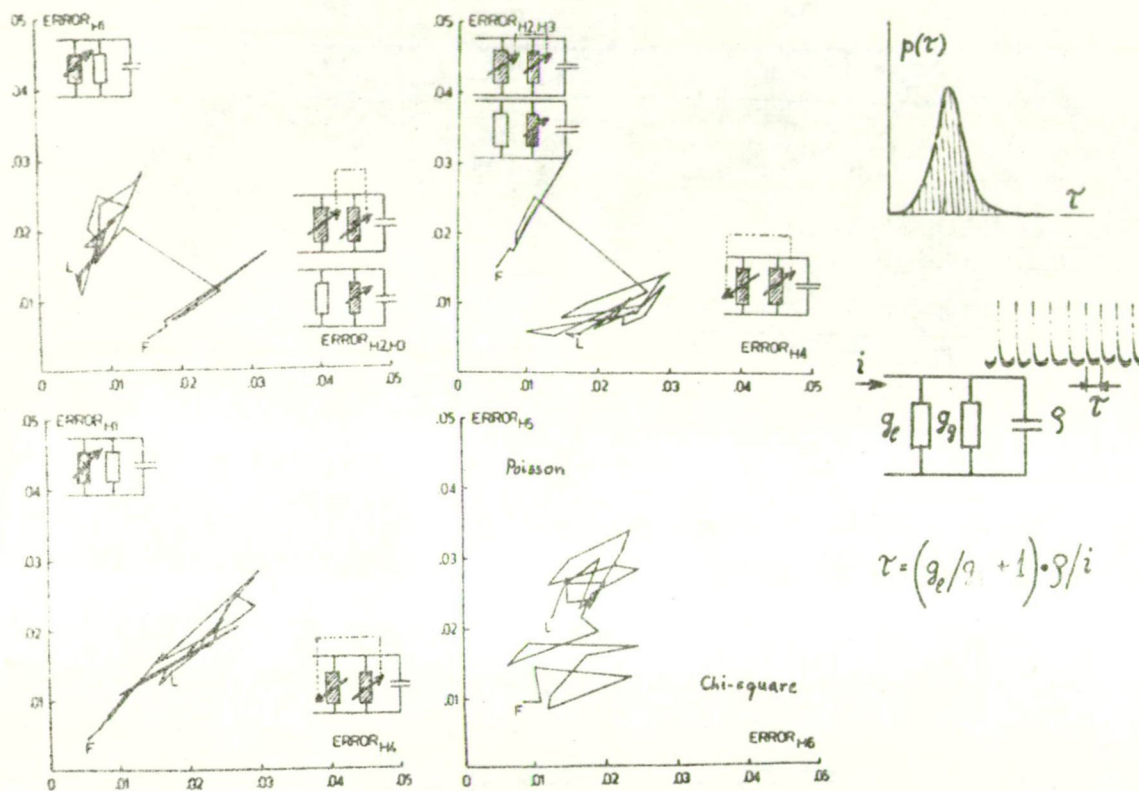
- a: azok az egységimpulzus sorozatok, amelyek unimodális hisztogrammal jellemezhetők /1A. ábra/;
- b: azok, amelyek elnyújtott unimodális hisztogrammal rendelkeznek /nagy szórás/, középpérték hányadosuk van /1B. ábra/;
- c: bimodális karakterisztikájú spike sorozatok /1C. ábra/.

A mikroszámítógépes adatelőkészítést követően - a pontfolyamat nemstacionárius jellege miatt - szekvenciális hisztogram analízist kellett alkalmazni, amely során tesztelni lehetett különböző fizikailag értelmezhető hipotéziseket. Ezek a hipotézisek a Levine és Shefner által megadott integráló típusu neuronmodell konduktancia analógján, ill. annak módosításain alapultak (1). A modell a neuron áraminputját 2 részre osztja; egy aktív spike generáló konduktancián (g_g) átfolyó komponensre és egy passzív diffúziós konduktancián (g_i) átfolyó komponensre /2. ábra jobb oldala/. Az effektív áramkomponens integrálása után a ρ küszöbtöltés elérésekor spike generálódik, majd a rendszer reszettelődik 0-ra. A funkcionálisan különválasztott konduktanciák ingadozásának normális eloszlását feltételezve - amely biológiai membránokon tapasztalt konduktancia-zaj amplitúdóeloszlására megadott irodalmi adatok alapján elfogadhatónak tűnik (7) -, analitikusan számítható a kimeneti interspike idők (τ) várható eloszlása. A csatolatlan esetek mellett / ρ , 1 állandóságát feltételezve/ levezethető volt lineárisan csatolt g_g, g_i -nél,



1. ábra

A kísérletek közben megfigyelt interspike intervallum hisztogram csoportok. Az illusztrált aktivitási mintázatok közül a felső sugár ECoG, az alsó sugár az egy-ségaktivitás 3-Aminopyridin hatása alatt.



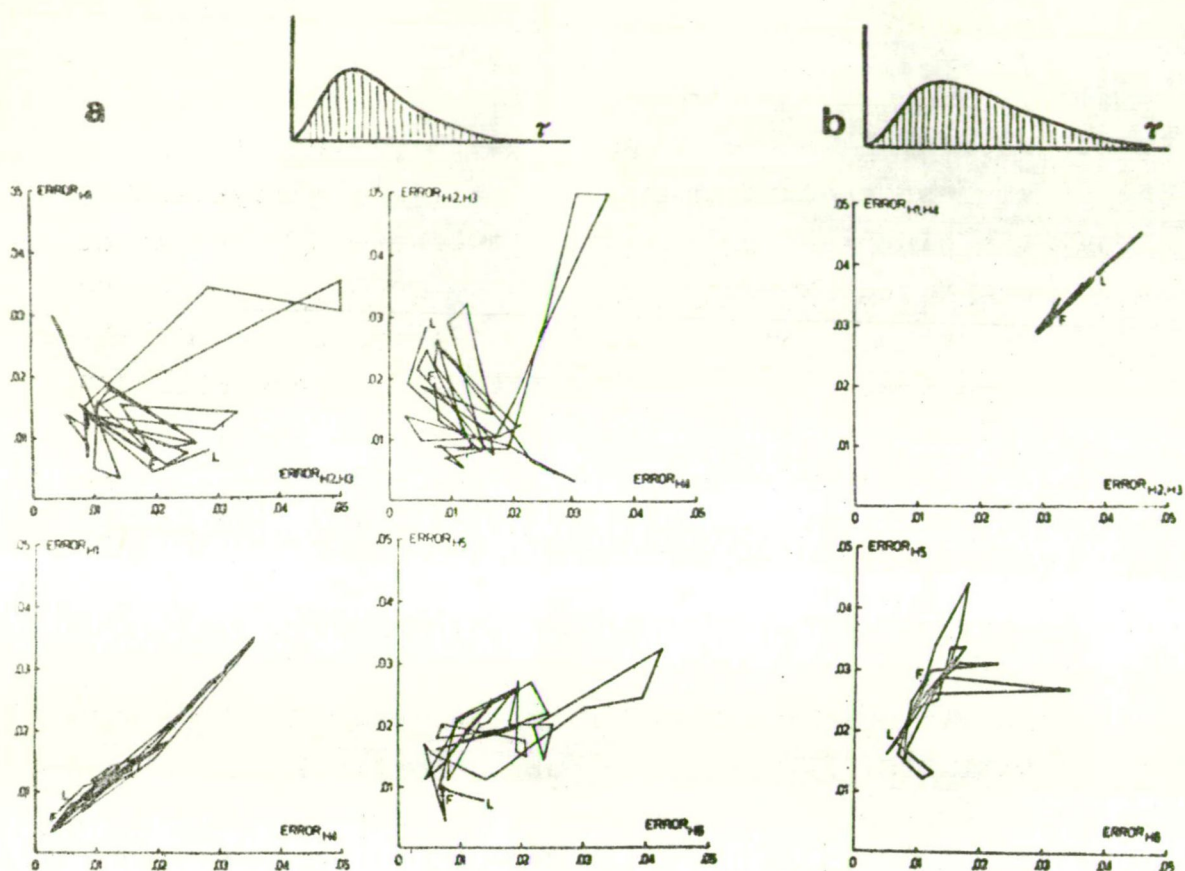
2. ábra

Az integráló típusú neuron modellel és a szekvenciális hisztogram analízis módszerének illusztrálása unimodális esetben.

valamint reciprokon módon csatolt g_g, g_l -nél is a várható interspike idő eloszlás. Ez alapján 4 hipotézis adható meg /H1, H2, H3, H4/, amelyek elfogadhatóságát, - az adat-számot tekintve 75 %-os átfedésekkel, - szekvenciálisan számolt hisztogramokhoz való legkisebb négyzetes görbeillesztésekkel ellenőriztük. A 2. ábra egy unimodális jellegű aktivitásra 2 dimenzióban mutatja az optimális illeszkedés hibáinak változását a pulzus sorozat mentén az első /F/ és az utolsó adatszegmens pozíciók között /H1: g_l ingadozik, $g_g = \text{áll.}$; H2: g_g ingadozik, $g_l =$

= áll.; H3: g_1 és g_g ingadozik, $g_1 = a \cdot g_g + b$; H4: g_1 és g_g ingadozik, $g_g = c/g_1$. Az illesztőfüggvény a H2, H3 hipotézis esetén egyformának adódott, így a legkisebb négyzetes hiba felrajzolásával nem lehetett különbséget tenni a két eset között. Az $ERROR_{H5}$, $ERROR_{H6}$ tengelyekkel megadott diagram Poisson és Chi-négyzetes illesztőfüggvények felhasználásával kapott hibamezőt mutat, amelyek közül a Chi-négyzetes eloszlás a H4 reciprokosan csatolt konduktanciafolyamatok időben véletlenszerű előfordulásait reprezentálja, így a modell segítségével fizikailag értelmezhető. Ezen funkcionális állapotra bevezettük a T.I.R.C. /time-independent reciprocal coupling/ jelölést, mivel ez az állapot igen jól jellemezte az elnyújtott unimodális hisztogrammal rendelkező aktivitási mintázatokat. A 2. ábra szerinti unimodális eset jellegzetes kétállapotú rendszert mutat, amelynek során a g_1 aktiváció és a g_g aktiváció hatása időben szétválik. A g_1 aktiváció nagy valószínűséggel egyúttjár egy g_g/g_1 típusú csatolás kialakulásával; ezt a 45°-os egyenes körüli hibaeloszlás mutatja. Az átbillenési periódusban a T.I.R.C.-vel megjelölt állapot kialakulásának valószínűsége megnő.

A 3. ábra mutatja az elnyújtott unimodális interspike intervallum hisztogrammal jellemzett neuronális kisülések szekvenciális hipotézis vizsgálatának eredményeit. A g_g és g_1 aktiváció hatékonyságának intenzív időbeli ingadozása mellett T.I.R.C. valószínűsége megnő /3a. ábra/. A reciprokos csatolás és a g_1 aktiváció együttes előfordulása itt is kifejező, hasonlóan 2. ábrán bemutatott esethez. A 3b. ábra egy olyan elnyújtott aktivitási mintázat hipotézis vizsgálatának eredményeit mutatja, ahol a H1, H4-hez tartozó hiba gyakorlatilag egybeesik és a Poisson eloszlást /H5/, valamint a T.I.R.



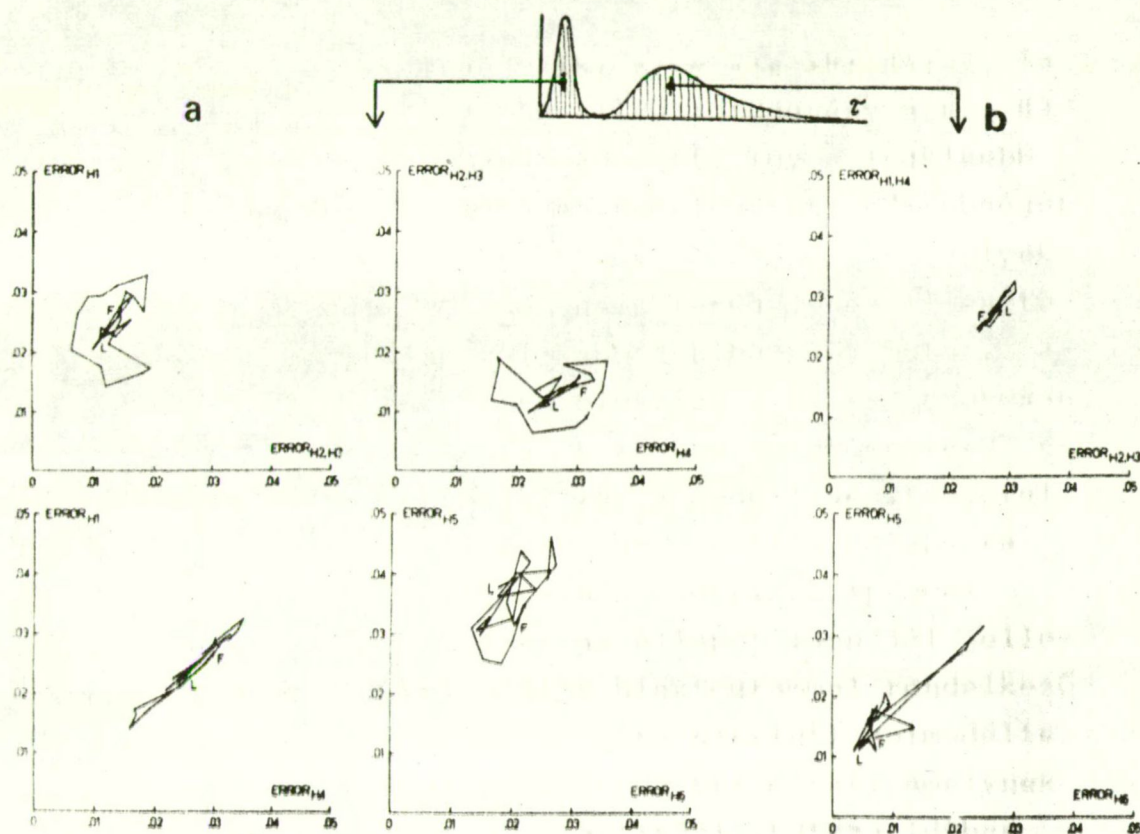
3. ábra

Elnyújtott unimodális aktivitás
analízise

C.-t jellemző illesztőfüggvény az optimális.

Az epileptikus sejttevékenységre sokak szerint legjellemzőbb bimodális karakterisztikájú egységaktivitás vizsgálatának eredményeit mutatja a 4. ábra. A két csúcsléonbálasztása után a 4a. ábra felőli görbesereg mutatja az első csúcsléonvenciális görbeillesztéseinek eredményeit. Ez a g_g és a lineárisan csatolt $g_g - g_1$ aktiváció kontrolláló hatását mutatja. A 4b. ábra az elnyújtott második csúcsléonviziésének eredményeit mutatja. Ezen a T.I.R.C. kialakulásának nagy valószínűsége szembe-
tűnő.

Érdekes eredményeket adott a görbeillesztési eljárás.

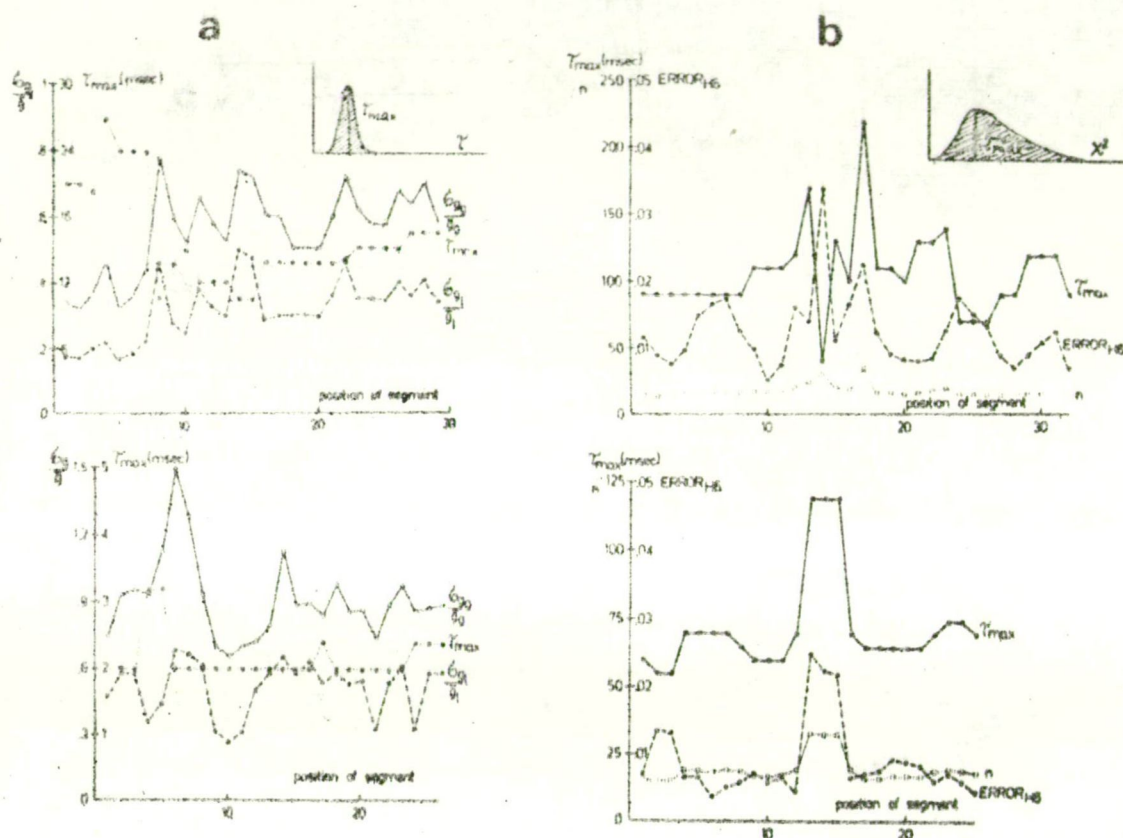


4. ábra

Bimodális karakterisztikájú kisülés analízise

rások melléktermékeként előálló különböző görbeparaméterek diagramja, illetve az ezekből számítható modellparaméterek /5. ábra/. Kis szórás/középérték hányadossal jellemzett unimodális esetre a σ_g/\bar{g}_g és σ_{g_1}/\bar{g}_1 hányadosok becsülhetők voltak, ahol \bar{g}_g és \bar{g}_1 jelöli az egyes konduktanciák középértékét. Ez az 5a. ábrán 2 idegsejt esetére van feltüntetve az aktuális, maximális gyakoriságú intervallum $[\tau_{\max}]$ adatszegmens pozíció függésével együtt. Érdekes eredmény, hogy g_1 -re a variancia/középérték hányados mindig alacsonyabb értéken maradt, mint ugyanez g_g -re. Ez azt jelenti, hogy g_1 hatékonyabb a kimeneti interspike idők meghatározásában, mint az



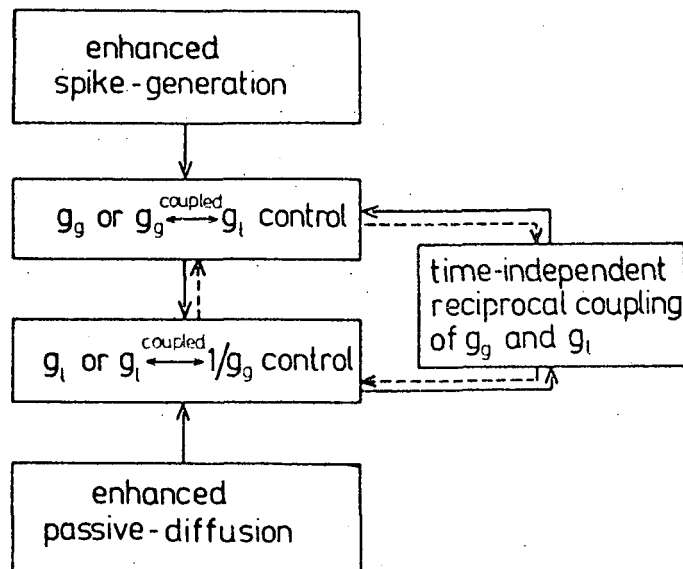


5. ábra

Görbe- és modellparaméterek az adatszegmens pozíció függvényében

aktiv spike generáló konduktancia. Az 5b. ábra az elnyújtott unimodális aktivitásra jellemző T.I.R.C. állapot statisztikai paramétereit mutatja; így az n folyamatszámot, a maximális gyakoriságu interspike időt τ_{max} és az illeszkedés legkisebb négyzetes hibáját az adatszegmens pozíció függvényében. A folyamatszám és a hiba együtt változik.

Az analízis által szolgáltatott nagy tömegű adatot sikerült összefogni egy sematikus görcsmodellbe, amely



6. ábra

Funkcionális blokk-séma, mint görcsmodell

funkcionális jellegű modell segítséget adhat az ionkonduktanciák szerepének az interpretálásához. A 6. ábra a szekvenciális hisztogram analízis eredményeként megadható görcsmodellt mutatja. Egy lehetséges ionikus interpretáció a következő: - az egyik irányban kiindulva a megnövekedett spike aktivitással együtt a rendszer Ca^{++} konduktanciája megnő / g_g kontrol/, amellyel együtt az arányosan csatolt Ca^{++} -mediált K^+ rendszer is aktiválódik / g_l -nek megfeleltethető a hiperpolarizáló K^+ kiáramlás/. A rendszer ezt követően átkerül egy olyan állapotba, ahol a valószínű intenzív K^+ kiáramlással együtt egy a Na^+ -al reciprokosan csatolt konduktancia folyamat alakul ki. Ez áttérhet egy időben szórt, deszinkronizált állapotba /T.I.R.C./, amely biztosítja az átmenetet a két jól definiált szélső eset között.

Irodalomjegyzék

- (1) Levine, M.W. and Shefner, J.M.: A model for the variability of interspike intervals during sustained firing of a retinal neuron. Biophys. J., 19/1977/, 241-252.
- (2) Pongrácz, F.: Biológiai membránokon mérhető feszültség és ionáram ingadozások vizsgálata. Egyetemi doktori értekezés, /Budapesti Műszaki Egyetem/, 1980.
- (3) Pongrácz, F., Pongrácz, Gy., Szente, M.: Microcomputer method for the analysis of spontaneous bursting activity of units in epileptic cat cortex. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 49/1980/, 195-199.
- (4) Pongrácz, F., Szente, M.: Microcomputer-aided point-process analysis of epileptic unit activity. In Lectures of Inter. Symp. on Mathematical and Computational Methods in Physiology, Budapest, 1980. /Nyomdában/
- (5) Sanderson, A.C., Kobler, B.: Sequential interval histogram analysis of non-stationary neuronal spike trains. Biol. Cybern., 22/1976/, 61-71.
- (6) Szente, M., Pongrácz, F.: Aminopyridine-induced seizure activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 46/1979/, 605-608.
- (7) Verveen, A.A., DeFelice, L.J.: Membrane noise. In J. A.V. Butler and D. Noble /Eds./, Progress in Biophysics and Molecular Biology Vol. 28 /1974/, 189-265.